

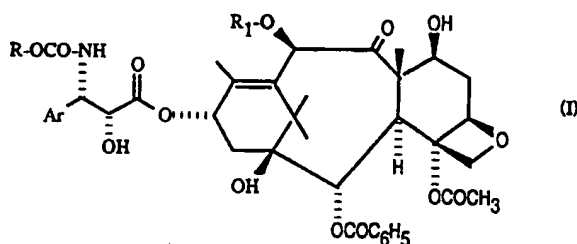


## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>5</sup> : <b>C07D 305/14, A61K 31/335</b>		<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 93/16060</b>
			(43) Date de publication internationale: 19 août 1993 (19.08.93)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR93/00112		(74) Mandataire: PILARD, Jacques; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).	
(22) Date de dépôt international: 4 février 1993 (04.02.93)			
(30) Données relatives à la priorité: 92/01381 7 février 1992 (07.02.92) FR		(81) Etats désignés: AU, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, PL, RU, SK, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR).		Publiée Avec rapport de recherche internationale.	
(72) Inventeurs; et			
(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BOURZAT, Jean-Dominique [FR/FR]; 36, boulevard de la Libération, F-94300 Vincennes (FR). COMMERÇON, Alain [FR/FR]; 1 bis, rue Charles-Floquet, F-94400 Vitry-sur-Seine (FR).			

(54) Title: NOVEL BACCATINE III AND 10-DEACETYL BACCATINE III DERIVATIVES, THEIR PREPARATION, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre: NOUVEAUX DERIVES DE LA BACCATINE III ET DE LA DESACETYL-10 BACCATINE III, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT



## (57) Abstract

Novel taxane derivatives of general formula (I), their preparation, and pharmaceutical compositions containing same. In general formula (I), Ar is an aryl radical; R<sub>1</sub> is hydrogen or acetyl; R is optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, bicycloalkyl, phenyl or heterocyclyl, with the proviso that when Ar is an aryl radical and R<sub>1</sub> is hydrogen or acetyl, R is a tert.butyl or ethyl radical. The novel products of general formula (I) have remarkable antitumoral activity.

## (57) Abrégé

Nouveaux dérivés du taxane de formule générale (I), leur préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent. Dans la formule générale (I): Ar représente un radical aryle, R<sub>1</sub> représente hydrogène ou acétyle, R représente alcoyle éventuellement substitué, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, cycloalcényle, bicycloalcoyle, phényle, hétérocyclyle, à l'exception des produits pour lesquels Ar représentant un radical aryle et R<sub>1</sub> représentant hydrogène ou acétyle, R représente un radical tert. butyle ou éthyle. Les nouveaux produits de formule générale (I) présentent une activité antitumorale remarquable.

# UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

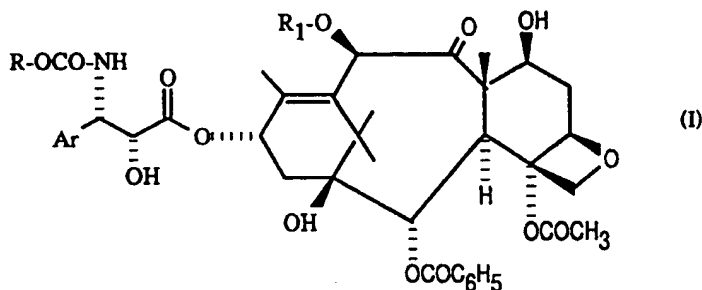
Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FR	France	MR	Mauritanie
AU	Australie	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	GN	Guinée	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	PL	Pologne
BJ	Bénin	IE	Irlande	PT	Portugal
BR	Brésil	IT	Italie	RO	Roumanie
CA	Canada	JP	Japon	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SK	République slovaque
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TG	Togo
DE	Allemagne	MG	Madagascar	UA	Ukraine
DK	Danemark	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
ES	Espagne	MN	Mongolie	VN	Viet Nam
FI	Finlande				

**NOUVEAUX DERIVES DE LA BACCATINE III ET DE LA DESACETYL-10  
BACCATINE III. LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS  
PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT**

La présente invention concerne de nouveaux dérivés du taxane de formule

5 générale :



leur préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Dans la formule générale (I), Ar représente un radical aryle, R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle et R représente

- 10 - un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle contenant 3 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone ou bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis
- 15 parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4
- 20 contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle, cyano, carboxy ou alcoyloxy-carbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,
- ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4
- 25 atomes de carbone, alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone,
- ou un radical hétérocyclyle azoté saturé ou non saturé contenant 5 ou 6 chaînons et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,

étant entendu que les radicaux cycloalcoyles, cycloalcényles ou bicycloalcoyles peuvent être éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, et étant entendu que, lorsque Ar représente un radical phényle non substitué, R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, R ne peut pas représenter un radical éthyle ou tert-butyle, et étant entendu que, lorsque Ar représente un radical aryle substitué, R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, R ne peut pas représenter un radical tert-butyle.

De préférence Ar représente un radical phényle ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, arylalcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonylamino, amino, alkylamino, dialkylamino, carboxy, alcoxycarbonyl, carbamoyl, dialcoylcarbamoyl, cyano, nitro et trifluorométhyle, étant entendu que les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone, que les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 3 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyles.

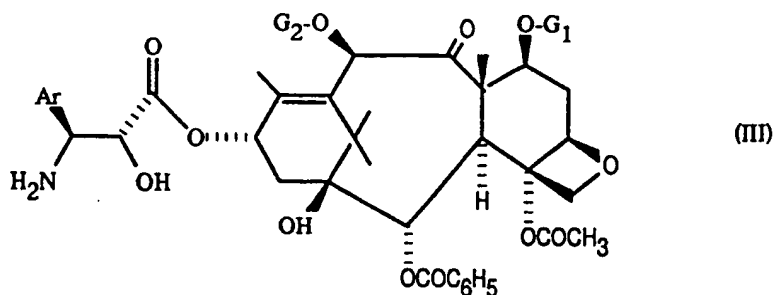
Plus particulièrement, Ar représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcoxy, amino, alcoylamino, dialcoylamino, acylamino, alcoxycarbonylamino et trifluorométhyle.

Plus particulièrement encore, Ar représente un radical phényle éventuellement substitué par un atome de chlore ou de fluor, ou par un radical alcoyle (méthyle), alcoxy (méthoxy), dialcoylamino (diméthylamino), acylamino (acétylamino) ou alcoxycarbonylamino (tert-butoxycarbonylamino).

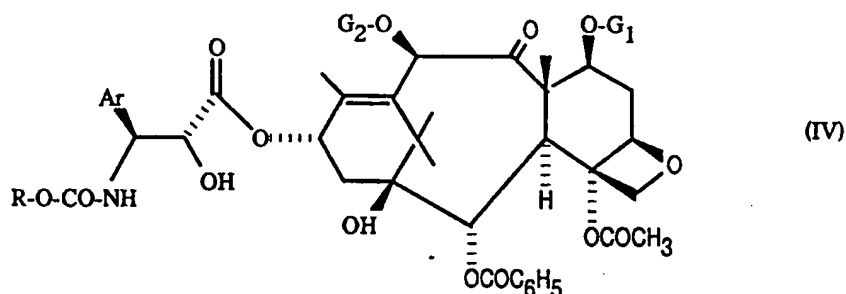
Selon la présente invention, les nouveaux dérivés du taxane de formule générale (I) peuvent être obtenus par action d'un dérivé réactif de formule générale :



dans laquelle R est défini comme précédemment et X représente un atome d'halogène (fluor, chlore) ou un reste -O-R, -O-CO-OR, -O-Ph dans lequel Ph représente un radical phényle substitué par un radical électro-attracteur, de préférence le radical nitro, en para ou en ortho, ou un reste tétrachloro-1,2,2,2 éthoxy sur un dérivé de la baccatine III ou de la désacétyl-10 baccatine III de formule générale :



dans laquelle  $Ar$  est défini comme précédemment,  $G_1$  représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy tel qu'un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle ou trialkylsilyle, dialkylarylsilyle, alkyl diarylsilyle ou triarylsilyle dans lequel chaque partie alkyle contient 1 à 4 atomes de carbone et chaque partie aryle représente de préférence un radical phényle et  $G_2$  représente un radical acétyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy tel qu'un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle, pour donner un produit de formule générale :



dans laquelle  $Ar$ ,  $R$ ,  $G_1$  et  $G_2$  sont définis comme précédemment, suivie du remplacement des groupements  $G_1$  et  $G_2$  par des atomes d'hydrogène pour donner le produit de formule générale (I).

Généralement, l'action du dérivé réactif de formule générale (II) sur le dérivé de la baccatine III ou de la désacétyl-10 baccatine III de formule générale (III) lorsque  $X$  représente un atome d'halogène ou un radical  $-OR$  ou  $-O-CO-OR$ , est effectuée dans un solvant organique tel qu'un ester comme l'acétate d'éthyle en présence d'une base minérale ou organique telle que le bicarbonate de sodium.

Généralement la réaction est effectuée à une température comprise entre 0 et 50°C, de préférence voisine de 20°C.

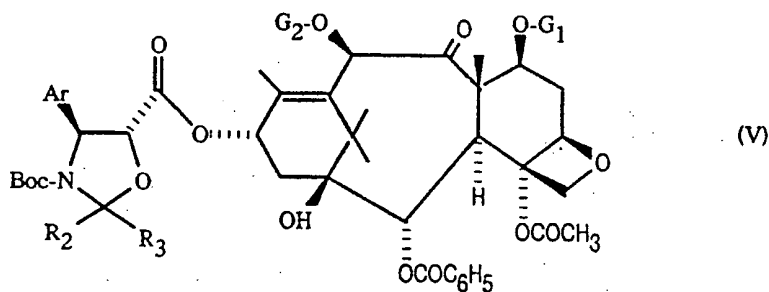
Généralement, l'action du dérivé réactif de formule générale (II) sur le dérivé de la baccatine III ou de la désacétyl-10 baccatine III de formule générale (III), lorsque  $X$  représente un radical  $-O-Ph$ , est effectuée dans un solvant organique choisi parmi les éthers tels que le tétrahydrofurane, les nitriles tels que l'acétonitrile,

les amides tels que le diméthylformamide et les hydrocarbures aliphatiques halogénés tels que le dichlorométhane à une température comprise entre 50 et 100°C.

Généralement, l'action du dérivé réactif de formule générale (II) sur le dérivé de la baccatine III ou de la désacétyl-10 baccatine III de formule générale (III), lorsque X représente un radical tétrachloro-1,2,2,2 éthoxy, est effectuée dans un solvant organique inerte choisi parmi les éthers tels que le tétrahydrofurane, les nitriles tels que l'acétonitrile, les amides tels que le diméthylformamide et les amines aromatiques telles que la pyridine à une température voisine de 0°C.

Généralement le remplacement des groupements protecteurs  $G_1$  et  $G_2$  du produit de formule générale (IV) par des atomes d'hydrogène est effectué par traitement par le zinc en présence d'acide acétique à une température comprise entre 30 et 60°C ou au moyen d'un acide minéral ou organique tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide acétique en solution dans un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone en présence de zinc lorsque  $G_1$  et/ou  $G_2$  représentent un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle, ou par traitement en milieu acide tel que par exemple l'acide chlorhydrique en solution dans un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone méthanol, éthanol, propanol, isopropanol) ou l'acide fluorhydrique aqueux à une température comprise entre 0 et 40°C lorsque  $G_1$  et/ou  $G_2$  représentent un radical silylé.

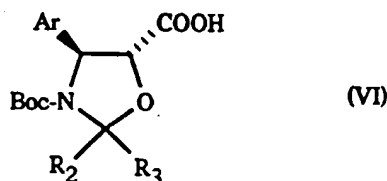
Le dérivé de la baccatine III ou de la désacétyl-10 baccatine III de formule générale (III) peut être obtenu par action d'un acide minéral ou organique éventuellement dans un alcool dans des conditions qui sont sans effet sur les groupements protecteurs  $G_1$  et  $G_2$  sur un produit de formule générale :



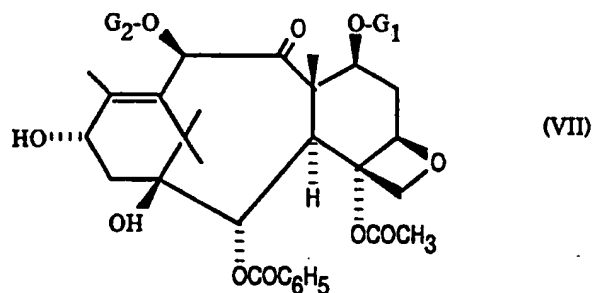
dans laquelle Ar,  $G_1$  et  $G_2$  sont définis comme précédemment, Boc représente le radical tert-butoxycarbonyle et  $R_2$  et  $R_3$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux aryles (phényle) ou aryle

(phényle) ou bien  $R_2$  et  $R_3$  forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle ayant de 4 à 7 chaînons.

Le produit de formule générale (V) peut être obtenu par action d'un dérivé de l'oxazolidine de formule générale :



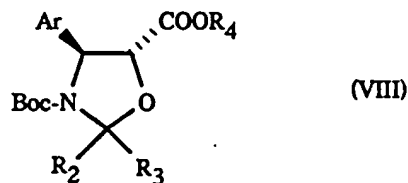
dans laquelle Ar, Boc,  $R_2$  et  $R_3$  sont définis comme précédemment, éventuellement sous forme d'anhydride, sur un dérivé du taxane de formule générale :



dans laquelle  $G_1$  et  $G_2$  sont définis comme précédemment.

Généralement l'estérification est effectuée en présence d'un agent de condensation tel qu'un carbodiimide comme le dicyclohexylcarbodiimide ou un carbonate réactif comme le dipyridyl-2 carbonate et d'un agent d'activation tel qu'une dialkylaminopyridine comme la diméthylamino-4 pyridine en opérant dans un solvant organique tel qu'un hydrocarbure aromatique (benzène, toluène, xylène, éthylbenzène, isopropylbenzène, chlorobenzène), un éther (tétrahydrofurane), un nitrile (acétonitrile), un ester (acétate d'éthyle) à une température comprise entre 0 et 90°C.

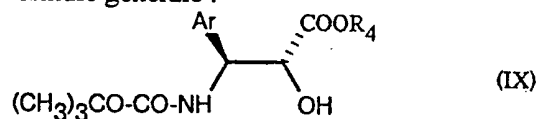
Le dérivé de l'oxazolidine de formule générale (VI) peut être obtenu par saponification en milieu basique d'un ester de formule générale :



dans laquelle Ar, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont définis comme précédemment et R<sub>4</sub> représente un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical phényle.

Généralement, la saponification est effectuée au moyen d'une base minérale telle que la lithine en opérant dans un alcool contenant 1 à 4 atomes de carbone tel que l'éthanol.

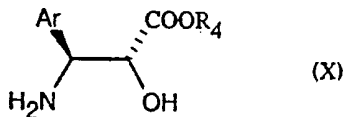
L'ester de formule générale (VIII) peut être obtenu par action d'un méthoxyalcène éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux aryles (méthoxy-2 propène), d'un gem-diméthoxyalcane éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux aryles (diméthoxy-2,2 propane) ou un gem-diméthoxycycloalcane contenant 4 à 7 atomes de carbone (diméthoxy-1,1 cyclohexane) sur un dérivé de la phénylisosérine de formule générale :



dans laquelle Ar et R<sub>4</sub> sont définis comme précédemment sous forme racémique ou, de préférence, sous forme 2R,3S.

Généralement, la réaction du méthoxyalcène ou du gem-diméthoxyalcane ou du gem-diméthoxycycloalcane avec le produit de formule générale (IX) est effectuée en opérant dans un solvant organique inerte en présence d'un acide fort tel que l'acide p.toluènesulfonique éventuellement sous forme de sel de pyridinium à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel. Les solvants qui conviennent particulièrement bien sont choisis parmi les hydrocarbures aromatiques (benzène, toluène, xylène).

Le produit de formule générale (IX) peut être obtenu par acylation d'un dérivé de la β-phénylisosérine de formule générale :

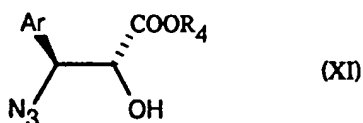


dans laquelle Ar et R<sub>4</sub> sont définis comme précédemment.

La réaction est généralement mise en oeuvre en faisant réagir le dicarbonate de di-tert.butyle en opérant dans un solvant organique inerte tel qu'un ester comme l'acétate de méthyle ou d'éthyle à une température comprise entre 0 et 40°C, de préférence voisine de 20°C.



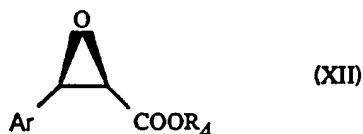
Le dérivé de la  $\beta$ -phénylisosérine de formule générale (X) peut être obtenu par réduction d'un hydroxy-azoture de formule générale :



dans laquelle Ar et R<sub>4</sub> sont définis comme précédemment.

5 Généralement la réduction est effectuée au moyen d'hydrogène en présence d'un catalyseur tel que le palladium sur charbon en opérant dans un solvant organique inerte tel que l'acétate d'éthyle. On opère de préférence à une température comprise entre 0 et 50°C. Il est avantageux d'effectuer l'hydrogénation sous une

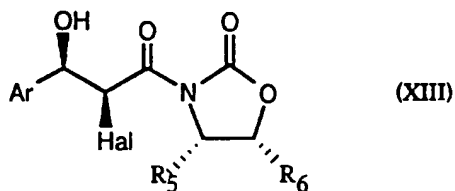
10 Le produit de formule générale (XI) peut être obtenu par action d'un azoture de métal alcalin tel que l'azoture de sodium sur un ester de l'acide  $\beta$ -phénylglycidique de formule générale :



dans laquelle Ar et R<sub>4</sub> sont définis comme précédemment.

15 Généralement, on opère dans un mélange hydroorganique tel qu'un mélange eau-tétrahydrofurane à la température de reflux du mélange réactionnel.

L'ester de formule générale (XII) peut être obtenu par déhydrohalogénéation d'un produit de formule générale :



20 dans laquelle Ar est défini comme précédemment, Hal représente un atome d'halogène, de préférence un atome de brome et R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub>, identiques ou différents, représentent un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou phényle.

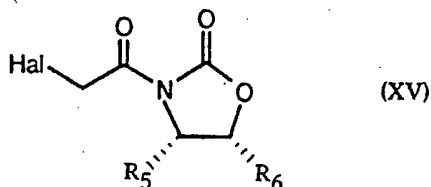
Généralement, on opère en présence d'un excès d'un alcoolate de métal alcalin, éventuellement préparé in situ, dans un solvant organique inerte tel que le

25 tétrahydrofurane à une température comprise entre -80°C et +25°C.

Le produit de formule générale (XIII) peut être obtenu par action d'un aldéhyde de formule générale :



dans laquelle Ar est défini comme précédemment sur un halogénure d'acide de formule générale :

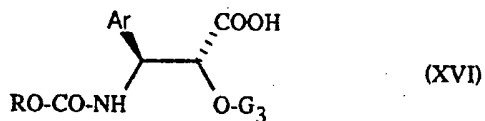


dans laquelle Hal, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> sont définis comme précédemment, préalablement anionisé.

Généralement, on opère dans un solvant organique inerte choisi parmi les éthers (éther éthylique) et les hydrocarbures aliphatiques halogénés (chlorure de méthylène) à une température comprise entre -80°C et 25°C, en présence d'une amine tertiaire (triéthylamine) et d'un agent d'anionisation (triflate de di-n-butylbore).

Le produit de formule générale (XV) peut être obtenu par action d'un halogénure d'un acide halogénoacétique, de préférence, le bromure de l'acide bromoacétique sur le sel de lithium de l'oxazolidinone correspondante.

Selon l'invention, les nouveaux dérivés du taxane de formule générale (I) peuvent aussi être obtenus par action d'un acide de formule générale :



dans laquelle Ar et R sont définis comme précédemment et G<sub>3</sub> représente un groupe protecteur de la fonction hydroxy tel qu'un radical méthoxyméthyle, (éthoxy-1) éthyle, benzyloxyméthyle, (β-triméthylsilyléthoxy) méthyle, tétrahydropyrannyle, trichloro-2,2,2 éthoxyméthyle ou trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyl, éventuellement sous forme d'anhydride, sur un dérivé du taxane de formule générale (VII), suivi du remplacement des groupements protecteurs G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub> et G<sub>3</sub> par des atomes d'hydrogène.

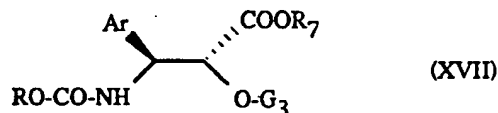
Généralement l'estérification est effectuée en présence d'un agent de condensation tel qu'un carbodiimide comme le dicyclohexylcarbodiimide ou un carbonate réactif comme le pyridyl-2 carbonate et d'un agent d'activation tel qu'une

aminopyridine comme la diméthylamino-4 pyridine ou la pyrrolidino-4 pyridine en opérant dans un solvant organique tel qu'un hydrocarbure aromatique (benzène, toluène, xylènes, éthylbenzène, isopropylbenzène, chlorobenzène), un éther (tétrahydrofuranne), un nitrile (acétonitrile), un ester (acétate d'éthyle) à une

5 température comprise entre 0 et 90°C.

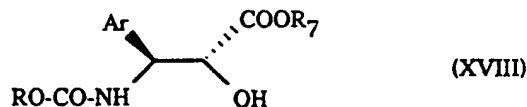
Le remplacement des groupements protecteurs G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub> et G<sub>3</sub> par des atomes d'hydrogène est effectué généralement par traitement par le zinc en présence d'acide acétique à une température comprise entre 30 et 60°C ou au moyen d'un acide miné-  
 10 ral ou organique tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide acétique en solution dans un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone en présence de zinc lorsque l'un des groupements protecteurs représente un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyl ou par traitement en milieu acide lorsque l'un des groupements protecteurs représente un radical silylé.

L'acide de formule générale (XVI) peut être obtenu par saponification d'un  
 15 ester de formule générale :



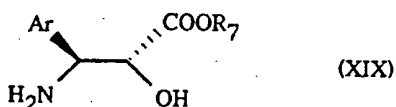
dans laquelle R, Ar et G<sub>3</sub> sont définis comme précédemment et R<sub>7</sub> représente un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical phényle, au moyen d'une base minérale telle qu'un hydroxyde de métal alcalin (lithine, soude), un carbonate ou bicarbonate de métal alcalin (bicarbonate de sodium, carbonate de potassium) en milieu hydro-alcoolique tel qu'un mélange méthanol-eau en opérant à une température comprise entre 10 et 40°C, de préférence voisine de 25°C.

Le produit de formule générale (XVII) peut être obtenu dans les conditions  
 25 habituelles de préparation des éthers, et plus particulièrement selon les procédés décrits par J.-N. Denis et coll., J. Org. Chem., 51, 46-50 (1986), à partir du produit de formule générale :



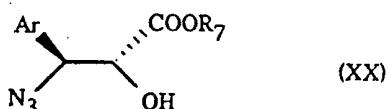
dans laquelle R, Ar et R<sub>7</sub> sont définis comme précédemment.

30 Le produit de formule générale (XVIII) peut être obtenu par action d'un produit de formule générale (II) sur un produit de formule générale :

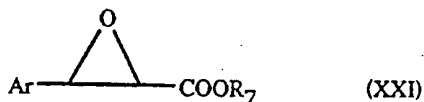


dans laquelle Ar et R<sub>7</sub> sont définis comme précédemment. Généralement, on opère dans un solvant organique tel que le chlorure de méthylène en présence d'une base minérale telle que le bicarbonate de sodium.

- 5 Le produit de formule générale (XIX) peut être obtenu par réduction d'un azide de formule générale :



dans laquelle Ar et R<sub>7</sub> sont définis comme précédemment, qui est obtenu selon les méthodes connues d'ouverture d'un époxyde de formule générale :



- 10 dans laquelle Ar et R<sub>7</sub> sont définis comme précédemment, au moyen d'azoture de sodium dans l'éthanol à chaud.

L'époxyde de formule générale (XXI) peut être obtenu dans les conditions décrites par F.W. Bachelor et R.K. Bansal, J. Org. Chem., 34, 3600-04 (1969).

- 15 Les exemples suivants illustrent l'invention.

### EXEMPLE 1

- 20 A une solution de 0,5 g d' amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7β,10β taxène-11 yle-13α dans 12,5 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute 12,5 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et 12,5 cm<sup>3</sup> d'eau distillée puis en une seule fois 93 mg de fluoroformiate d'adamantyle. Le mélange réactionnel est agité pendant 7 heures à une température voisine de 20°C. La phase aqueuse est séparée par décantation puis extraite par 3 fois 15 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 0,57 g d'une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie sur 12 g de silice (0,04-0,063 mm) contenus dans une
- 25

colonne de 1,5 cm de diamètre [éluant : dichlorométhane-méthanol (98-2 en volumes)] en recueillant des fractions de 5 cm<sup>3</sup>. Les fractions 22 à 34 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 0,52 g d'adamantyloxycarbonylamino-3 phényl-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7β,10β taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche.

Une solution de 0,52 g d'adamantyloxycarbonylamino-3 phényl-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7β,10β taxène-11 yle-13α dans un mélange de 10 cm<sup>3</sup> de méthanol et de 10 cm<sup>3</sup> d'acide acétique est chauffée sous agitation et sous atmosphère d'argon jusqu'à une température voisine de 60°C puis on ajoute 1 g de zinc en poudre. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 30 minutes à 60°C puis refroidi à une température voisine de 20°C et filtré sur verre fritté garni de célite. Le verre fritté est lavé par 3 fois 5 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et les filtrats sont réunis puis concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C.

Au résidu, on ajoute 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Le solide formé est séparé par filtration et le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,48 g d'une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie sur 12 g de silice (0,04-0,063 mm) contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre [éluant : dichlorométhane-méthanol (97-3 en volumes)] en recueillant des fractions de 5 cm<sup>3</sup>. Les fractions 17 à 37 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C pendant 5 heures. On obtient ainsi 0,2 g d'adamantyloxycarbonylamino-3 phényl-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 trihydroxy-1,7β,10β oxo-9 taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- pouvoir rotatoire :  $[\alpha]^{20}_D = -32^\circ$  (c = 0,5 ; méthanol)

- spectre de RMN (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) : 1,14 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,26 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,4 à 2,1 (m, 15H : -CH<sub>2</sub>- et -CH- de l'adamantyl) ; 1,7 (s, 1H : -OH 1) ; 1,77 et 1,88 (2s, 3H chacun : -CH<sub>3</sub> 18 et -CH<sub>3</sub> 19) ; 1,85 (m, 1H : -(CH)-H 6) ; 2,31 (d, 2H, J = 9 : -CH<sub>2</sub>-14) ; 2,4 (s, 3H : -COCH<sub>3</sub>) ; 2,6 (m, 1H : -(CH)-H 6) ; 3,35 (d, 1H, J = 5 : -OH 2') ; 3,93 (d, 1H, J = 7 : -H 3) ; 4,2 et 4,32 (2d, 1H chacun, J = 8 : -(CH<sub>2</sub>)-20) ; 4,23 (s, 1H : -OH 10) ; 4,25 (m, 1H : -H 7) ; 4,64 (m 1H : -H 2') ; 4,96 (d, 1H, J = 9 :

-H 5) ; 5,21 (s, 1H : -H 10) ; 5,27 (d, 1H, J = 9 : -H 3') ; 5,44 (d, 1H, J = 9 : -NHCO-) ; 5,69 (d, 1H, J = 7 : -H 2) ; 6,24 (t, 1H, J = 9 : -H 13) ; 7,3 à 7,45 (m, 5H : -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) ; 7,51 [t, 2H, J = 8,5 : -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H 3 et -H 5)] ; 7,62 [t, 1H, J = 8,5 : -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H 4)] ; 8,13 [d, 2H, J = 8,5 : -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H 2 et -H 6)].

5 L' amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétox-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy)carbonyloxy-7β,10β taxène-11 yle-13α peut être préparé de la manière suivante :

On agite 14 g de tert.butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7β,10β taxène-11 yle-13α avec de l'acide formique à une température de 20°C. Après concentration à sec, reprise du résidu par le dichlorométhane et purification par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane-méthanol [95-5 en volumes]), on obtient 6,3 g d' amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy)carbonyloxy-7β,10β taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche dont le pouvoir rotatoire est  $[\alpha]^{20}_D = -39,7^\circ$  (c = 1 ; méthanol).

On obtient 14 g de tert.butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy)carbonyloxy-7β,10β taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche dont le pouvoir rotatoire est  $[\alpha]^{20}_D = -37,2^\circ$  (c = 1 ; méthanol) par action de 10 g d'acide tert.butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylique-5-(4S,5R) sur 12,6 g d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 dihydroxy-1,13α oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy)carbonyloxy-7β,10β taxène-11 dans le toluène à une température voisine de 80°C en présence de dicyclohexylcarbodiimide et de diméthylamino-4 pyridine.

L'acide tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylique-5-(4S,5R) peut être préparé de la manière suivante :

A une solution agitée de 12,8 g de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'éthyle dans 200 cm<sup>3</sup> d'éthanol, on ajoute en 10 minutes une solution de 4,62 g d'hydrate d'hydroxyde de lithium dans 80 cm<sup>3</sup> d'eau. Après 10 minutes d'agitation supplémentaire, le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est dissous dans 70 cm<sup>3</sup> d'eau puis extrait avec 3 fois 20 cm<sup>3</sup> d'oxyde d'isopropyle. La phase aqueuse est ensuite acidifiée à un pH voisin de 2,6

par addition d'environ 100 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse 1N d'acide chlorhydrique, puis extraite 3 fois avec 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 11,3 g  
5 d'acide tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylique-5-(4S,5R) sous forme d'une huile jaune dont le pouvoir rotatoire est  $[\alpha]_D^{20} = -3,3^\circ$  (c = 0,8 ; CHCl<sub>3</sub>).

Le tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'éthyle peut être préparé de la manière suivante :

10 Une solution de 11,7 g de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'éthyle, de 3,6 cm<sup>3</sup> de méthoxy-2 propène et de 0,06 g d'acide p.toluènesulfonique dans 120 cm<sup>3</sup> de toluène est agitée pendant 1 heure à une température voisine de 20°C. Le milieu réactionnel est porté à ébullition, puis on ajoute 0,06 g d'acide p.toluènesulfonique. Le distillat est recueilli dans un récipient  
15 gradué tandis que l'on additionne, goutte à goutte, une solution de 18 cm<sup>3</sup> de méthoxy-2 propène dans 82 cm<sup>3</sup> de toluène de manière à maintenir constant le volume du milieu réactionnel. Après 1 heure 20 minutes de distillation on ajoute 0,06 g d'acide paratoluènesulfonique, puis la distillation est poursuivie pendant 10 minutes ; le volume de distillat recueilli est alors de 100 cm<sup>3</sup>. Le milieu réactionnel  
20 est refroidi à une température voisine de 20°C, on ajoute alors 25 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase aqueuse est décantée, puis extraite avec 2 fois 10 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane ; les phases organiques réunies sont séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 20,8 g d'une  
25 huile jaune qui est purifiée par chromatographie sur 630 g de gel de silice [diamètre de la colonne : 5,5 cm, éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (70-30 en volumes), fractions de 100 cm<sup>3</sup>]. Après concentration à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C des fractions 3 à 9 on obtient 13 g de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R)  
30 d'éthyle sous forme d'une huile jaune dont le pouvoir rotatoire est  $[\alpha]_D^{20} = -7,3^\circ$  (c = 1 ; CHCl<sub>3</sub>)

Le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'éthyle peut être préparé selon la méthode suivante :

35 A une solution agitée de 16 g d'amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'éthyle dans 160 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on ajoute 7,1 g

d'hydrogénocarbonate de sodium puis on coule en 40 minutes une solution de 22,1 g de dicarbonate de di.tert-butyle dans 40 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est agité 3,25 heures à une température voisine de 20°C, puis on ajoute 150 cm<sup>3</sup> d'eau. La phase organique est décantée, la phase aqueuse est extraite avec 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, puis les phases organiques réunies sont séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 30°C. Le résidu obtenu est trituré dans 50 cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique ; le solide obtenu est filtré, puis séché sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 20°C. On obtient ainsi 11,9 g de tert- butoxycarbonyl-amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'éthyle sous forme d'une poudre blanche fondant à 124°C dont le pouvoir rotatoire est  $[\alpha]_D^{20} = 6,3^\circ$  (c = 1 ; CHCl<sub>3</sub>).

L' amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'éthyle peut être préparé par la méthode décrite par H. Hönl et al, Tetrahedron, 46, p. 3841 (1990).

L'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1,13 $\alpha$  oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  taxène-11 peut être préparé selon la méthode décrite dans le brevet européen EP 0 253 738.

## EXEMPLE 2

A une solution de 0,5 g d' amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy)carbonyloxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  dans 10 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute 44 mg d'hydrogénocarbonate de sodium et en une seule fois 0,13 g de di-tert-pentyldicarbonate.

Le mélange réactionnel est agité pendant 24 heures à une température voisine de 20°C puis on ajoute un mélange de 20 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et de 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. La phase aqueuse est séparée par décantation puis extraite par 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 0,66 g d'une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie sur 13 g de silice (0,04-0,063 mm) contenus dans une colonne de 1,5 cm de diamètre [éluant : dichlorométhane-méthanol (98-2 en volumes)] en recueillant des fractions de 5 cm<sup>3</sup>. Les fractions 10 à 17 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 0,52 g de tert-pentyloxycarbonylamino-3 phényl-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20



hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche.

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, mais à partir de 0,52 g de tert-pentyloxycarbonylamino-3 phényl-3 hydroxy-2 propionate-  
 5 (2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$ , on obtient, 0,18 g de tert-pentyloxycarbonylamino-3 phényl-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 10 - pouvoir rotatoire :  $[\alpha]^{20}_D = -35^\circ$  (c = 0,4 ; méthanol)  
 - spectre de RMN (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub>)  
 $\delta$  (ppm) : 0,8 (t, 3H, J = 7 : CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> du carbamate) ; 1,15 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ;  
 1,25 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,32 (s, 6H : -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> du carbamate) ; 1,69 (q, 2H,  
 J = 7 : -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> du carbamate) ; 1,73 (s, 1H : -OH 1) ; 1,77 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> 19) ; 1,85  
 15 [m, 1H : -(CH)-H 6] ; 1,87 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> 18) ; 2,29 (d, 2H, J = 9 : -CH<sub>2</sub>- 14) ; 2,39  
 (s, 3H : -COCH<sub>3</sub>) ; 2,59 [m, 1H : -(CH)-H 6] ; 3,4 (m, 1H : -OH 2') ; 3,92 (d, 1H,  
 J = 7 : -H 3) ; 4,19 et 4,32 (2d, 1H chacun, J = 8 : -(CH<sub>2</sub>)-20) ; 4,24 (m, 2H : -OH  
 10 et -H 7) ; 4,64 (m, 1H : -H 2') ; 4,95 (d, 1H, J = 9 : -H 5) ; 5,22 (s, 1H : -H 10) ;  
 5,28 (d, 1H, J = 9 : -H 3') ; 5,47 (d, 1H, J = 9 : -NHCO-) ; 5,68 (d, 1H, J = 7 : -H 2) ;  
 20 6,22 (t, 1H, J = 9 : -H 13) ; 7,3 à 7,45 (m, 5H : -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) ; 7,51 [t, 2H, J = 8,5 :  
 -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(-H 3 et -H 5)] ; 7,63 [t, 1H, J = 8,5 : -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(-H 4)] ; 8,11 [d, 2H,  
 J = 8,5 : -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(-H 2 et -H 6)].

### EXEMPLE 3

25 A une solution de 0,6 g d'amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy)carbonyloxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  dans 10 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute 10 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et 10 cm<sup>3</sup> d'eau distillée puis goutte à goutte 0,57 cm<sup>3</sup> d'une solution 1M de chloroformiate d'isopropyle dans le toluène.

30 Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes à une température voisine de 20°C. La phase aqueuse est séparée par décantation puis extraite par 3 fois 10 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 0,6 g d'une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie sur

20 g de silice (0,04-0,063 mm) contenus dans une colonne de 2 cm de diamètre [éluant : dichlorométhane-méthanol (97-3 en volumes)] en recueillant des fractions de 5 cm<sup>3</sup>. Les fractions 2 à 11 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 0,38 g d'isopropoxycarbonylamino-3 phényl-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy)carbonyloxy-7β,10β taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche.

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, mais à partir de 0,35 g d'isopropoxycarbonylamino-3 phényl-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy)carbonyloxy-7β,10β taxène-11 yle-113α, on obtient 0,11 g d'isopropoxycarbonylamino-3 phényl-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 trihydroxy-1,7β,10β oxo-9 taxène-1 yle-13α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- pouvoir rotatoire :  $[\alpha]^{20}_D = -31^\circ$  (c = 0,5 ; méthanol)
- spectre de RMN (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub>)
- δ (ppm) : 1,11 et 1,17 (2d, 3H chacun, J = 7 : -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 1,13 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,26 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,7 (s, 1H : -OH 1) ; 1,77 et 1,85 (2s, 3H chacun : -CH<sub>3</sub> 18 et -CH<sub>3</sub> 19) ; 1,85 (m, 1H : -(CH)-H 6) ; 2,25 (m, 2H : -CH<sub>2</sub>- 14) ; 2,38 (s, 3H : -COCH<sub>3</sub>) ; 2,58 (m, 1H : -(CH)-H 6) ; 3,5 (m, 1H : -OH 2') ; 3,92 (d, 1H, J = 7 : -H 3) ; 4,19 et 4,32 (2d, 1H chacun, J = 8 : -(CH<sub>2</sub>)-20) ; 4,23 (m, 2H : -OH 10 et -H 7) ; 4,64 (s, 1H : -H 2') ; 4,81 (m, 1H, J = 7 : -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 4,96 (d, 1H, J = 9 : -H 5) ; 5,23 (s, 1H : -H 10) ; 5,29 (d, 1H, J = 9 : -H 3') ; 5,57 (d, 1H, J = 9 : -NHCO-) ; 5,68 (d, 1H, J = 7 : -H 2) ; 6,23 (t, 1H, J = 9 : -H 13) ; 7,3 à 7,5 (m, 5H : -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) ; 7,51 [t, 2H, J = 8,5 : -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(-H 3 et -H 5)] ; 7,63 [t, 1H, J = 8,5 : -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(-H 4)] ; 8,12 [d, 2H, J = 8,5 : -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(-H 2 et -H 6)].

#### EXEMPLE 4

A une solution de 0,794 g d'amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy)carbonyloxy-7β,10β taxène-11 yle-13α dans 30 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute en une seule fois 0,209 g de carbonate de méthyl-1 cyclohexyle et de nitro-4 phényle. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 9 heures à 80°C puis refroidi à une température voisine de 20°C et additionné de 300 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et de 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La

phase aqueuse est séparée par décantation puis extraite par 2 fois 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie sur 20 g de silice (0,04-0,063 mm) contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre en éluant avec un mélange dichlorométhane-méthanol (99-1 en volumes) et en recueillant des fractions de 15 cm<sup>3</sup>. Les fractions 18 à 32 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 0,2 g d'hydroxy-2 (méthyl-1 cyclohexyl)oxycarbonylamino-3 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy)carbonyloxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche.

Une solution de 0,47 g d'hydroxy-2 (méthyl-1 cyclohexyl)oxycarbonylamino-3 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy)carbonyloxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  dans un mélange de 10 cm<sup>3</sup> de méthanol et de 10 cm<sup>3</sup> d'acide acétique est chauffée sous agitation et sous atmosphère d'argon jusqu'à une température voisine de 60°C puis additionnée de 0,94 g de zinc en poudre. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 15 minutes à 60°C puis refroidi à une température voisine de 20°C et filtré sur verre fritté garni de célite. Le verre fritté est lavé par 3 fois 10 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et les filtrats sont réunies puis concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C.

Le résidu est additionné de 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, le solide formé est séparé par filtration et le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,55 g d'une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie sur 14 g de silice (0,04-0,063 mm) contenus dans une colonne de 1 cm de diamètre [éluant : dichlorométhane-méthanol (98-2 en volumes)] en recueillant des fractions de 5 cm<sup>3</sup>. Les fractions 23 à 37 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C pendant 5 heures. On obtient ainsi 0,164 g d'hydroxy-2 (méthyl-1 cyclohexyl)oxycarbonylamino-3 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- pouvoir rotatoire :  $[\alpha]_D^{20} = -36^\circ$  (c = 0,47 ; méthanol)

- spectre de RMN (400 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  en ppm) : 1,10 à 2,10 (mt, 10H :  $-\text{CH}_2-$  du cyclohexyl) ; 1,15 (s, 3H :  $-\text{CH}_3$  16 ou 17) ; 1,25 (s, 3H :  $-\text{CH}_3$  16 ou 17) ; 1,37 (s, 3H :  $-\text{CH}_3$  en 1 du cyclohexyl) ; 1,70 (s, 1H :  $-\text{OH}$  1) ; 1,78 (s, 3H :  $-\text{CH}_3$  19) ; 1,86 [mt, 1H :  $-(\text{CH})-\text{H}$  6] ; 1,87 (s, 3H :  $-\text{CH}_3$  18) ; 2,30 (mt, 2H :  $-\text{CH}_2-$  14) ; 2,40 (s, 3H :  $-\text{COCH}_3$ ) ; 2,60 [mt, 1H :  $-(\text{CH})-\text{H}$  6] ; 3,38 (d, 1H,  $J = 3,5$  :  $-\text{OH}$  2') ; 3,92 (d, 1H,  $J = 7$  :  $-\text{H}$  3) ; 4,20 [d, 1H,  $J = 8$  :  $-(\text{CH})-\text{H}$  20] ; 4,23 (mt, 1H :  $-\text{H}$  7) ; 4,25 (s, 1H :  $-\text{OH}$  10) ; 4,33 [d, 1H,  $J = 8$  :  $-(\text{CH})-\text{H}$  20] ; 4,66 (s large, 1H :  $-\text{H}$  2') ; 4,96 (d large, 1H,  $J = 10$  :  $-\text{H}$  5) ; 5,22 (s, 1H :  $-\text{H}$  10) ; 5,30 (dd, 1H,  $J = 10$  et 2 :  $-\text{H}$  3') ; 5,49 (d, 1H,  $J = 10$  :  $-\text{NH}-$  3') ; 5,69 (d, 1H,  $J = 7$  :  $-\text{H}$  2) ; 6,24 (t, 1H,  $J = 9$  :  $-\text{H}$  13) ; 7,30 à 7,45 [mt, 5H :  $-\text{C}_6\text{H}_5$  en 3' ( $-\text{H}$  2 à  $-\text{H}$  6)] ; 7,51 [t, 2H,  $J = 7,5$  :  $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$  ( $-\text{H}$  3 et  $-\text{H}$  5)] ; 7,62 [t, H,  $J = 7,5$  :  $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$  ( $-\text{H}$  4)] ; 8,11 [d, 2H,  $J = 7,5$  :  $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$  ( $-\text{H}$  2 et  $-\text{H}$  6)].

L' amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy)carbonyloxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  peut être préparé selon la méthode décrite dans la demande internationale PCT WO 92/08589.

Le carbonate de méthyl-1 cyclohexyle et de nitro-4 phényle peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 1,14 g de méthyl-1 cyclohexanol dans 15 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 0,79 g de pyridine anhydre puis goutte à goutte, en se maintenant à la même température, une solution de 2,01 g de chloroformiate de nitro-4 phényle dans 15 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 24 heures à une température voisine de 20°C puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie sur 60 g de silice (0,04-0,2 mm) contenus dans une colonne de 3 cm de diamètre [éluant : dichlorométhane-cyclohexane (50-50 en volumes)]. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 1,3 g de carbonate de méthyl-1 cyclohexyle et de nitro-4 phényle sous forme d'une huile incolore.

EXEMPLE 5

En opérant comme dans l'exemple 4, mais à partir de 0,43 g d'hydroxy-2 (méthyl-1 trifluorométhyl-1)éthoxycarbonylamino-3 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$ , obtenu par action du carbonate de (méthyl-1 trifluorométhyl-1) éthyle et de nitro-4 phényle sur l'amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy)carbonyloxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$ , on obtient 0,075 g d'hydroxy-2 (méthyl-1 trifluorométhyl-1)éthoxycarbonylamino-3 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- pouvoir rotatoire :  $[\alpha]^{20}_D = -28^\circ$  (c = 0,44 ; méthanol)
- spectre de RMN (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub>)
- $\delta$  (ppm) : 1,15 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,25 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,54 et 1,60 [2s, 3H chacun : -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ; 1,70 (s, 1H : -OH 1) ; 1,77 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> 19) ; 1,84 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> 18) ; 1,85 [mt, 1H : -(CH)-H 6] ; 2,25 (d, 2H, J = 9 : -CH<sub>2</sub>- 14) ; 2,37 (s, 3H : -COCH<sub>3</sub>) ; 2,60 [mt, 1H : -(CH)-H 6] ; 3,36 (d, 1H, J = 5 : -OH 2') ; 3,92 (d, 1H, J = 7 : -H 3) ; 4,18 [d, 1H, J = 8 : -(CH)-H 20] ; 4,211 (s, 1H : -OH 10) ; 4,23 (mt, 1H : -H 7) ; 4,33 [d, 1H, J = 8 : -(CH)-H 20] ; 4,63 (s large, 1H : -H 2') ; 4,95 (d large, 1H, J = 10 : -H 5) ; 5,21 (s, 1H : -H 10) ; 5,25 (d large, 1H, J = 10 : -H 3') ; 5,68 (d, 1H, J = 7 : -H 2) ; 5,73 (d, 1H, J = 10 : -NH- 3') ; 6,62 (t, 1H, J = 9 : -H 13) ; 7,30 à 7,45 [mt, 5H : -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> en 3' (-H 2 à -H 6)] ; 7,52 [t, 2H, J = 7,5 : -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H 3 et H 5)] ; 7,63 [t, 1H, J = 7,5 : -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H 4)] ; 8,12 [d, 2H, J = 7,5 : -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H 2 et H 6)].

EXEMPLE 6

A une solution de 0,741 g d'amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy)carbonyloxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  dans 10 cm<sup>3</sup> de pyridine anhydre maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute, goutte à goutte, une solution de 0,211 g de carbonate de méthyl-1 cyclopropyle et de tétrachloro-1,2,2,2 éthyle dans 4 cm<sup>3</sup> de pyridine anhydre. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 1 heure à une température voisine de 20°C puis additionné de 10 cm<sup>3</sup> d'eau distillée

et de 10 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. La phase aqueuse est séparée par décantation puis extraite par 2 fois 10 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 0,9 g d'une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie sur 60 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 1,5 cm de diamètre en éluant avec un mélange dichlorométhane-méthanol (99-1 en volumes) en recueillant des fractions de 15 cm<sup>3</sup>. Les fractions 30 à 37 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 0,578 g d'hydroxy-2 (méthyl-1 cyclopropyl)oxycarbonylamino-3 phényl-3 propionate-  
5 (2R,3S) d'acétoxy-4 benzyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy)carbonyloxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche.

Une solution de 0,58 g d'hydroxy-2 (méthyl-1 cyclopropyl)carbonylamino-3 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1  
15 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy)carbonyloxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  dans un mélange de 25 cm<sup>3</sup> de méthanol et de 25 cm<sup>3</sup> d'acide acétique est chauffée sous agitation et sous atmosphère d'argon jusqu'à une température voisine de 60°C puis additionnée de 2,3 g de zinc en poudre. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 15 minutes à 60°C puis refroidi à une température voisine de 20°C et filtré  
20 sur verre fritté garni de célite. Le verre fritté est lavé par 3 fois 15 cm<sup>3</sup> de méthanol et les filtrats sont réunis puis concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C.

Le résidu est additionné de 50 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et le solide cristallisé est séparé par filtration, lavé par 4 fois 10 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et séché sous pression  
25 réduite (2,7 kPa) à 20°C pendant 16 heures. On obtient 0,32 g d'une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie sur 30 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 1 cm de diamètre [éluant : dichlorométhane-méthanol (98-2 en volumes)] en recueillant des fractions de 5 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite  
30 (0,27 kPa) à 40°C pendant 5 heures. On obtient ainsi 0,11g d'hydroxy-2 (méthyl-1 cyclopropyl)oxycarbonylamino-3 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :  
- pouvoir rotatoire :  $[\alpha]_D^{20} = -33^\circ$  (c = 0,52 ; méthanol)

- spectre de RMN (400 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  (ppm) : 0,48 et 0,80 (2mt, 2H chacun :  $-\text{CH}_2-$  du cyclopropyl) ; 1,13 (s, 3H :  $-\text{CH}_3$  16 ou 17) ; 1,25 (s, 3H :  $-\text{CH}_3$  16 ou 17) ; 1,42 (s, 3H :  $-\text{CH}_3$  en 1 du cyclopropyl) ; 1,76 (s, 3H :  $-\text{CH}_3$  19) ; 1,75 à 1,90 [mt, 1H :  $-(\text{CH})-\text{H}$  6] ; 1,83 (s, 3H :  $-\text{CH}_3$  18) ;  
 5 2,28 (d, 2H,  $J = 8,5$  :  $-\text{CH}_2-$  14) ; 2,38 (s, 3H :  $-\text{COCH}_3$ ) ; 2,58 [mt, 1H :  $-(\text{CH})-\text{H}$  6] ; 3,33 (mf, 1H :  $-\text{OH}$  2') ; 3,91 (d, 1H,  $J = 7$  :  $-\text{H}$  3) ; 4,19 [d, 1H,  $J = 8$  :  $-(\text{CH})-\text{H}$  20] ; 4,20 (s, 1H :  $-\text{OH}$  10) ; 4,23 (mt, 1H :  $-\text{H}$  7) ; 4,31 [d, 1H,  $J = 8$  :  $-(\text{CH})-\text{H}$  20] ; 4,63 (s large, 1H :  $-\text{H}$  2') ; 4,94 (d large, 1H,  $J = 10$  :  $-\text{H}$  5) ; 5,20 (s, 1H :  $-\text{H}$  10) ; 5,28 (d large, 1H,  $J = 10$  :  $-\text{H}$  3') ; 5,51 (d, 1H,  $J = 10$  :  $-\text{NH}-$  3') ; 5,68 (d, 1H,  $J = 7$  :  
 10  $-\text{H}$  2) ; 6,22 (t, 1H,  $J = 8,5$  :  $-\text{H}$  13) ; 7,25 à 7,45 [mt, 5H :  $-\text{C}_6\text{H}_5$  en 3' ( $-\text{H}$  2 à  $-\text{H}$  6)] ; 7,51 [t, 2H,  $J = 7,5$  :  $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$  ( $-\text{H}$  3 et  $-\text{H}$  5)] ; 7,62 [t, 1H,  $J = 7,5$  :  $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$  ( $-\text{H}$  4)] ; 8,12 [d, 2H,  $J = 7,5$  :  $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$  ( $-\text{H}$  2 et  $-\text{H}$  6)].

Le carbonate de méthyl-1 cyclopropyle et de tétrachloro-1,2,2,2 éthyle peut être préparé de la manière suivante :

15 A une solution de 0,567 g de méthyl-1 cyclopropanol dans 10 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute, à une température voisine de 5°C, 0,38 cm<sup>3</sup> de pyridine anhydre puis, en maintenant la même température, 0,72 cm<sup>3</sup> de chloroformiate de tétrachloro-1,2,2,2 éthyle. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 3 heures à une température voisine de 20°C puis  
 20 additionné de 10 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. La phase aqueuse est séparée par décantation puis extraite par 10 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées par 10 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 1,15 g d'une  
 25 huile jaune pâle que l'on purifie par chromatographie sur 25 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 1 cm de diamètre en éluant avec un mélange dichlorométhane-cyclohexane (50-50 en volumes) et en recueillant des fractions de 12 cm<sup>3</sup>. La fraction 3 est concentrée à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 0,14 g de carbonate de méthyl-1 cyclopropyle et de tétrachloro-  
 30 1,2,2,2 éthyle sous forme d'une huile incolore.

#### EXEMPLE 7

En opérant comme dans l'exemple 6, mais à partir de 0,60 g d'hydroxy-2 (chloro-2 diméthyl-1,1)éthoxycarbonylamino-3 phényl-3 propionate-(2R,3S)

- d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy)carbonyloxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$ , obtenu par action du carbonate de (chloro-2 diméthyl-1,1) éthyle et de tétrachloro-1,2,2,2 éthyle sur l'amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20
- 5 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy)carbonyloxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$ , on obtient 0,203 g d'hydroxy-2 (chloro-2 diméthyl-1,1)éthoxycarbonylamino-3 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :
- 10 - pouvoir rotatoire :  $[\alpha]_D^{20} = -34^\circ$  (c = 0,45 ; méthanol)  
 - spectre de RMN (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub>)  
 $\delta$  (ppm) : 1,16 et 1,28 (2s, 3H chacun : -CH<sub>3</sub> 16 et -CH<sub>3</sub> 17) ; 1,41 et 1,44 [2s, 3H chacun : -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ; 1,69 (s, 1H : -OH 1) ; 1,78 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> 19) ; 1,80 à 1,95 [mt, 1H : -(CH)-H 6] ; 1,87 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> 18) ; 2,31 (ab, 2H, J = 16 et 9 : -CH<sub>2</sub>- 14) ;
- 15 2,37 (s, 3H : -COCH<sub>3</sub>) ; 2,60 [mt, 1H : -(CH)-H 6] ; 3,35 (mf, 1H : -OH 2') ; 3,65 et 3,76 (2d, 1H chacun, J = 11 : -CH<sub>2</sub>Cl) ; 3,95 (d, 11H, J = 7 : -H 3) ; 4,17 (s large, 1H : -OH 10) ; 4,23 et 4,32 (2d, 1H chacun, J = 8 : -CH<sub>2</sub>- 20) ; 4,24 (mt, 1H : -H 7) ; 4,65 (s large, 1H : -H 2') ; 4,95 (d large, 1H, J = 10 : -H 5) ; 5,22 (s, 1H : -H 10) ; 5,30 (d large, 1H, J = 10 : -H 3') ; 5,58 (d, 1H, J = 10 : -NH- 3') ; 5,71 (d, 1H, J = 7 : -H 2) ; 6,27 (t, 1H, J = 9 : -H 13) ; 7,30 à 7,50 [mt, 5H : -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> en 3' (-H 2 à -H 6)] ;
- 20 7,50 [t, 2H, J = 7,5 : -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H 3 et -H 5)] ; 7,61 [t, 1H, J = 7,5 : -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H 4)] ; 8,12 [d, 2H, J = 7,5 : -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H 2 et -H 6)].

#### EXEMPLE 8

- En opérant comme dans l'exemple 6, mais à partir de 0,35 g d'hydroxy-2
- 25 cyclohexylcarbonylamino-3 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy)carbonyloxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  taxène-1 yle-13 $\alpha$ , obtenu par action du carbonate de cyclohexyle et de tétrachloro-1,2,2,2 éthyle sur l'amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy)carbonyl-
- 30 oxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$ , on obtient 0,090 g d'hydroxy-2 cyclohexylcarbonylamino-3 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :



- spectre de RMN (400 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  (ppm) : 1,16 et 1,28 (2s, 3H chacun :  $-\text{CH}_3$  16 et  $-\text{CH}_3$  17) ; 0,95 à 1,95 (mt, 10H :  $-\text{CH}_2-$  du cyclohexyl) ; 1,77 (s, 3H :  $-\text{CH}_3$  19) ; 1,80 à 1,95 [mt, 11H :  $-(\text{CH})-\text{H}$  6] ; 1,87 (s, 3H :  $-\text{CH}_3$  18) ; 2,27 (ab, 2H,  $J = 16$  et  $9$  :  $-\text{CH}_2-$  14) ; 2,42 (s, 3H :  $-\text{COCH}_3$ ) ; 2,61 [mt, 1H :  $-(\text{CH})-\text{H}$  6] ; 3,40 (s large, 1H :  $-\text{OH}$  2') ; 3,94 (d, 1H,  $J = 7$  :  $-\text{H}$  3) ; 4,15 à 4,30 (s, 2H :  $-\text{OH}$  10 et  $-\text{H}$  7) ; 4,20 et 4,33 (2d, 1H chacun,  $J = 8$  :  $-\text{CH}_2-$  20) ; 4,52 (mt, 1H :  $-\text{CH}_2-$  du cyclohexyl) ; 4,68 (s large, 1H :  $-\text{H}$  2') ; 4,96 (d large, 1H,  $J = 10$  :  $-\text{H}$  5) ; 5,23 (s, 1H :  $-\text{H}$  10) ; 5,34 (d large, 1H,  $J = 10$  :  $-\text{H}$  3') ; 5,58 (d, 1H,  $J = 10$  :  $-\text{NH}-$  3') ; 5,70 (d, 1H,  $J = 7$  :  $-\text{H}$  2) ; 6,27 (t, 1H,  $J = 9$  :  $-\text{H}$  113) ; 7,25 à 7,50 [mt, 5H :  $-\text{C}_6\text{H}_5$  en 3' ( $-\text{H}$  2 à  $-\text{H}$  6)] ; 7,53 [t, 2H,  $J = 7,5$  :  $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$  ( $-\text{H}$  3 et  $-\text{H}$  5)] ; 7,64 [t, 1H,  $J = 7,5$  :  $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$  ( $-\text{H}$  4)] ; 8,13 [d, 2H,  $J = 7,5$  :  $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$  ( $-\text{H}$  2 et  $-\text{H}$  6)].

#### EXEMPLE 9

En opérant comme dans l'exemple 6, mais à partir de 0,75 g d'hydroxy-2 cyclobutyloxy-carbonylamino-3 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy)carbonyloxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$ , obtenu par action du carbonate de cyclobutyle et de tétrachloro-1,2,2,2 éthyle sur l'amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy)carbonyloxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$ , on obtient 0,128 g d'hydroxy-2 cyclobutyloxy-carbonylamino-3 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- pouvoir rotatoire :  $[\alpha]_D^{20} = -31^\circ$  ( $c = 0,47$  ; méthanol)

- spectre de RMN (400 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  (ppm) : 1,13 et 1,23 (2s, 3H chacun :  $-\text{CH}_3$  16 et  $-\text{CH}_3$  17) ; 1,30 à 2,30 (mt, 6H :  $-\text{CH}_2-$  du cyclobutyl) ; 1,75 (s, 3H :  $-\text{CH}_3$  19) ; 1,75 à 1,90 [mt, 1H :  $-(\text{CH})-\text{H}$  6] ; 1,82 (s, 3H :  $-\text{CH}_3$  18) ; 2,10 à 2,30 (mt, 2H :  $-\text{CH}_2-$  14) ; 2,37 (s, 3H :  $-\text{COCH}_3$ ) ; 2,57 [mt, 1H :  $-(\text{CH})-\text{H}$  6] ; 3,32 (mf étalé, 1H :  $-\text{OH}$  2') ; 3,90 (d, 1H,  $J = 7$  :  $-\text{H}$  3) ; 4,18 et 4,30 (2d, 1H chacun,  $J = 8$  :  $-\text{CH}_2-$  20) ; 4,22 (mt, 1H :  $-\text{H}$  7) ; 4,62 (d, 1H,  $J = 2,5$  :  $-\text{H}$  2') ; 4,80 (quintuplet, 1H,  $J = 7,5$  :  $-\text{CH}$  du cyclobutyl) ; 4,92 (d large, 1H,  $J = 10$  :  $-\text{H}$  5) ; 5,18 (s, 1H :  $-\text{H}$  10) ; 5,27 (d large, 1H,  $J = 10$  :  $-\text{H}$  3') ; 5,58 (d, 1H,  $J = 10$  :  $-\text{NH}-$  3') ; 5,66 (d, 1H,  $J = 7$  :  $-\text{H}$  2) ; 6,22 (t, 1H,  $J = 9$  :  $-\text{H}$  113) ; 7,25 à 7,45 [mt, 5H :  $-\text{C}_6\text{H}_5$  en 3' ( $-\text{H}$  2 à  $-\text{H}$  6)] ; 7,50 [t, 2H,  $J = 7,5$  :  $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$  ( $-\text{H}$  3

et -H 5)] ; 7,61 [t, 1H, J = 7,5 : -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H 4)] ; 8,11 [d, 2H, J = 7,5 : -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H 2 et -H 6)].

#### EXEMPLE 10

- En opérant comme dans l'exemple 6, mais à partir de 0,71 g d'hydroxy-2
- 5 (méthyl-1 cyclopentyl)oxycarbonylamino-3 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy)carbonyloxy-7β,10β taxène-11 yle-13α, obtenu par action du carbonate de méthyl-1 cyclopentyle et de tétrachloro-1,2,2,2 éthyle sur l' amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-
- 10 (trichloro-2,2,2 éthoxy)carbonyloxy-7β,10β taxène-11 yle-13α, on obtient 0,103 g d'hydroxy-2 (méthyl-1 cyclopentyl)oxycarbonylamino-3 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzyloxy-2α époxy-5β,20 trihydroxy-1,7β,10β oxo-9 taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :
- 15 - pouvoir rotatoire :  $[\alpha]^{20}_D = -28^\circ$  (c = 0,50 ; méthanol)  
 - spectre de RMN (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub>)  
 δ (ppm) : 1,15 et 1,26 (2s, 3H chacun : -CH<sub>3</sub> 16 et -CH<sub>3</sub> 17) ; 1,45 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> du méthyl-1 cyclopentyl) ; 1,40 à 1,75 et 2,03 (2mt, respectivement 6H et 2H : -CH<sub>2</sub>- du méthyl-1 cyclopentyl) ; 1,76 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> 19) ; 1,80 à 1,90 [mt, 1H : -(CH)-H 6] ; 1,85 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> 18) ; 2,30 (d, 2H, J = 9 : -CH<sub>2</sub>- 14) ; 2,36 (s, 3H : -COCH<sub>3</sub>) ; 2,59 [mt, 1H : -(CH)-H 6] ; 3,30 (mf étalé, 1H : -OH 2') ; 3,94 (d, 1H, J = 7 : -H 3) ; 4,10 à 4,30 (mf, 1H : -OH 10) ; 4,22 et 4,32 (2d, 1H chacun, J = 8 : -CH<sub>2</sub>- 20) ; 4,22 (mt, 1H : -H 7) ; 4,62 (d, 1H, J = 1,5 : -H 2') ; 4,95 (d large, 1H, J = 10 : -H 5) ; 5,21 (s, 1H : -H 10) ; 5,26 (d large, 1H, J = 10 : -H 3') ; 5,43 (d, 1H, J = 10 : -NH- 3') ; 5,70 (d, 1H, J = 7 : -H 2) ; 6,23 (t, 1H, J = 9 : -H 13) ; 7,30 à 7,45 [mt, 5H : -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> en 3' (-H 2 à -H 6)] ; 7,50 [t, 2H, J = 7,5 : -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H 3 et -H 5)] ; 7,61 [t, 1H, J = 7,5 : -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H 4)] ; 8,11 [d, 2H, J = 7,5 : -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H 2 et -H 6)].
- 25

#### EXEMPLE 11

- 30 En opérant comme dans l'exemple 6, mais à partir de 0,35 g d'hydroxy-2 (pentyl-3)oxycarbonylamino-3 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy)

carbonyloxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$ , obtenu par action du carbonate de pentyl-3 et de tétrachloro-1,2,2,2 éthyle sur l'amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy)carbonyl-oxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$ , on obtient 0,115 g d'hydroxy-2

5 (pentyl-3)oxycarbonylamino-3 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyl-oxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- pouvoir rotatoire :  $[\alpha]^{20}_D = -31^\circ$  (c = 0,52 ; méthanol)

- spectre de RMN (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub>)

- 10  $\delta$  (ppm) : 0,76 et 0,84 (respectivement t large et t, 3H chacun, J = 7,5 : -CH<sub>3</sub> du pentyl) ; 1,15 et 1,26 (2s, 3H chacun : -CH<sub>3</sub> 16 et -CH<sub>3</sub> 17) ; 1,40 à 1,60 (mt, 4H : -CH<sub>2</sub>- du pentyl) ; 1,69 (s, 1H : -OH 1) ; 1,78 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> 19) ; 1,80 à 1,95 [mt, 1H : -(CH)-H 6] ; 1,87 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> 18) ; 2,31 (ab, 2H, J = 16 et 9 : -CH<sub>2</sub>- 14) ; 2,38 (s, 3H : -COCH<sub>3</sub>) ; 2,60 [mt, 1H : -(CH)-H 6] ; 3,31 (d, 1H, J = 3 : -OH 2') ;
- 15 3,94 (d, 1H, J = 7 : -H 3) ; 4,17 (s large, 1H : -OH 10) ; 4,22 et 4,32 (2d, 1H chacun, J = 8 : -CH<sub>2</sub>- 20) ; 4,24 (mt, 1H : -H 7) ; 4,55 [quintuplet, 1H, J = 7,5 : -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>] ; 4,65 (s large, 1H : -H 2') ; 4,95 (d large, 1H, J = 10 : -H 5) ; 5,22 (s, 1H : -H 10) ; 5,32 (d large, 1H, J = 10 : -H 3') ; 5,54 (d, 1H, J = 10 : -NH- 3') ; 5,70 (d, 1H, J = 7 : -H 2) ; 6,24 (t, 1H, J = 9 : -h 13) ; 7,30 à 7,45 [mt, 5H : -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> en 3' (-H 2 à -H 6)] ; 7,50 [t, 2H, J = 7,5 : -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(-H 3 et -H 5)] ; 7,61 [t, 1H, J = 7,5 : -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H 4)] ; 8,12 [d, 2H, J = 7,5 : -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H 2 et -H 6)].
- 20

#### EXEMPLE 12

- A une solution de 0,16 g d'hydroxy-2 [(méthoxy-4) benzyloxy-2 diméthyl-1,1] éthoxycarbonylamino-3 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4
- 25 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  dans 10 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 0,115 g de dichloro-2,3 dicyano-5,6 benzoquinone puis 0,2 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 1 heure 30 minutes à une température voisine de 20°C puis additionné de 100 cm<sup>3</sup> de
- 30 dichlorométhane. La phase organique est séparée par décantation, lavée par 2 fois 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis par 50 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 0,171 g d'une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie sur 10 g de silice (0,063-0,2 mm)

- contenus dans une colonne de 1 cm de diamètre en éluant avec un mélange dichlorométhane-méthanol (95-5 en volumes) et en recueillant des fractions de 5 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 0,083 g d'hydroxy-2
- 5 (hydroxy-2 diméthyl-1,1)éthoxycarbonylamino-3 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzyloxy-2α époxy-5β,20 trihydroxy-1,7β,10β oxo-9 taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :
- pouvoir rotatoire :  $[\alpha]^{20}_D = -31^\circ$  (c = 0,47 ; méthanol)
  - spectre de RMN (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> + ε CD<sub>3</sub>OD)
- 10 δ (ppm) : 1,01 et 1,10 (2s, 3H chacun : -CH<sub>3</sub> 16 et -CH<sub>3</sub> 17) ; 1,18 et 1,22 [2s, 3H chacun : -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ; 1,62 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> 19) ; 1,70 à 1,85 [mt, 1H : -(CH)-H 6] ; 1,80 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> 18) ; 2,04 et 2,17 (2dd, 2H, J = 16 et 9 : -CH<sub>2</sub>- 14) ; 2,28 (s, 3H : -COCH<sub>3</sub>) ; 2,39 [mt, 1H : -(CH)-H 6] ; 3,26 et 3,46 [2d, 2H, J = 13 : -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>OH] ; 3,76 (d, 1H, J = 7 : -H 3) ; 4,08 (dd, 1H, J = 13 et 7 : -H 7) ; 4,13 et 4,19
- 15 (2d, 1H chacun, J = 8 : -CH<sub>2</sub>- 20) ; 4,46 (d, 1H, J = 2 : -H 2') ; 4,85 (d large, 1H, J = 10 : -H 5) ; 5,10 (s, 1H : -H 10) ; 5,11 (d, 1H, J = 2 : -H 3') ; 5,55 (d, 1H, J = 7 : -H 2) ; 6,12 (t, 1H, J = 9 : -H 13) ; 7,15 à 7,35 [mt, 5H : -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> en 3' (-H 2 à -H 6)] ; 7,38 [t, 2H, J = 7,5 : -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H 3 et -h 5)] ; 7,49 [t, 1H, J = 7,5 : -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H 4)] ; 7,97 [d, 2H, J = 7,5 : -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H 2 et -H 6)].
- 20 L'hydroxy-2 [(méthoxy-4) benzyloxy]-2 diméthyl-1,1] éthoxycarbonyl-amino-3 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzyloxy-2α époxy-5β,20 trihydroxy-1,7β,10β oxo-9 taxène-11 yle-13α est obtenu par action du zinc dans l'acide acétique sur l'hydroxy-2 [(méthoxy-4) benzyloxy]-2 diméthyl-1,1] éthoxy-carbonyl-amino-3 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzyloxy-2α époxy-
- 25 5β,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy)carbonyloxy-7β,10β taxène-11 yle-13α qui est lui-même obtenu par action du carbonate de [(méthoxy-4) benzyloxy]-2 diméthyl-1,1] éthylen et de tétrachloro-1,2,2,2 éthyle sur l'amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy)carbonyloxy-7β,10β taxène-11 yle-13α.
- 30 Le (méthoxy-4) benzyloxy-1 méthyl-2 propanol-2 peut être préparé de la manière suivante :
- A 120 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide anhydre maintenu sous atmosphère d'argon, on ajoute, à une température voisine de 15°C, 9,6 g d'une suspension huileuse (50 % en poids) d'hydrure de sodium puis goutte à goutte, en se maintenant

à la même température, une solution de 10,9 g de chloro-1 méthyl-2 propanol-2 dans 20 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide anhydre. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 2 heures à une température voisine de 20°C puis on ajoute, goutte à goutte en se maintenant à cette température, une solution de 12,5 cm<sup>3</sup> d'alcool méthoxy-4 benzylique dans 20 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide anhydre et maintient le mélange réactionnel sous agitation, à une température voisine de 20°C, pendant 48 heures puis chauffe à 60°C pendant 8 heures et refroidi à une température voisine de 20°C et maintient 16 heures à cette température. Le mélange réactionnel est ensuite ajouté à 1200 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et acidifié jusqu'à un pH voisin de 5 par addition de 175 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. Après avoir ajouté 250 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane la phase aqueuse est séparée par décantation puis extraite par 2 fois 250 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C puis (0,27 kPa) à 60°C. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie sur 500 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 5 cm de diamètre (éluant : dichlorométhane) en recueillant des fractions de 75 cm<sup>3</sup>. Les fractions 13 à 45 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 13,6 g de (méthoxy-4) benzyloxy-1 méthyle-2 propanol-2 sous forme d'une huile jaune.

Le carbonate de [(méthoxy-4) benzyloxy]-2 diméthyl-1,1] éthyle et de tétrachloro-1,2,2,2 éthyle est obtenu par action du (méthoxy-4) benzyloxy-1 méthyl-2 propanol sur le chloroformiate de tétrachloro-1,2,2,2 éthyle en présence de pyridine à 0°C.

### EXEMPLE 13

En opérant comme dans l'exemple 4, mais à partir de 0,26 g d'hydroxy-2 (diméthyl-1,1 propyne-2) yloxy-carbonylamino-3 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$ , obtenu par action du carbonate de diméthyl-1,1 propyne-2 et de nitro-4 phényle sur l'amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy)carbonyloxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$ , on obtient 0,013 g d'hydroxy-2 (diméthyl-1,1 propyne-2) yloxy-carbonylamino-3 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9

taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de RMN (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ;  $\delta$  en ppm)

- 1,15 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,26 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,60 et 1,64 [2s, 3H chacun : -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ; 1,67 (s, 1H : -OH 1) ; 1,79 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> 19) ; 1,87 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> 18) ; 1,87 [mt, 1H : -(CH)-H 6] ; 2,35 (ab limite, J = 16 et 9 Hz, 2H : -CH<sub>2</sub>-14) ; 2,38 (s, 3H : -COCH<sub>3</sub>) ; 2,43 (s, 1H : -C $\equiv$ CH) ; 2,60 [mt, 1H : -(CH)-H 6] ; 3,27 (d, J = 4, 1H : -OH 2') ; 3,95 (d, J = 7, 1H : -H 3) ; 4,17 (s large, 1H : -OH 10) ; 4,23 [d, J = 8, 1H : -(CH)-H 20] ; 4,23 (mt, 1H : -H 7) ; 4,32 [d, J = 8, 1H : -(CH)-H 20] ; 4,64 (mt, 1H : -H 2') ; 4,95 (dd, J = 10 et 2, 1H : -H 5) ; 5,21 (s large, 1H : -H 10) ; 5,33 (d large, J = 10, 1H : -H 3') ; 5,52 (d, J = 10, 1H : -NH- 3') ; 5,71 (d, J = 7, 1H : -H 2) ; 6,26 (t, J = 9, 1H : -H 13) ; 7,30 à 7,45 [mt, 5H : -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> en 3' (-H 2 à -H 6)] ; 7,52 [t, J = 7,5, 2H : -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H 3 et -H 5)] ; 7,63 [t, J = 7,5, 1H : -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H 4)] ; 8,12 [d, J = 7,5, 2H : -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H 2 et -H 6)].

- 15 Le carbonate de diméthyl-1,1 propyne-2 et de nitro-4 phényle, sous forme de cristaux crème fondant à 58°C, peut être obtenu par action du diméthyl-1,1 propyne-2 ol sur le chloroformiate de nitro-4 phényle.

Les nouveaux produits de formule générale (I) présentent des activités biologiques particulièrement intéressantes.

- 20 Les nouveaux produits de formule générale (I) manifestent une activité inhibitrice significative de la prolifération cellulaire anormale et possèdent des propriétés thérapeutiques permettant le traitement de malades ayant des conditions pathologiques associées à une prolifération cellulaire anormale. Les conditions pathologiques incluent la prolifération cellulaire anormale de cellules malignes ou
- 25 non malignes de divers tissus et/ou organes comprenant, de manière non limitative, les tissus musculaires, osseux ou conjonctifs, la peau, le cerveau, les poumons, les organes sexuels, les systèmes lymphatiques ou rénaux, les cellules mammaires ou sanguines, le foie, l'appareil digestif, le pancréas et les glandes thyroïdes ou adrénales. Ces conditions pathologiques peuvent inclure également le psoriasis, les
- 30 tumeurs solides, les cancers de l'ovaire, du sein, du cerveau, de la prostate, du colon, de l'estomac, du rein ou des testicules, le sarcome de Kaposi, le cholangiocarcinome, le choriocarcinome, le neuroblastome, la tumeur de Wilms, la maladie de Hodgkin, les mélanomes, les myélomes multiples, les leucémies lymphocytaires chroniques, les lymphomes granulocytaires aigus ou chroniques. Les nouveaux produits selon
- 35 l'invention sont particulièrement utiles pour le traitement du cancer de l'ovaire. Les

produits selon l'invention peuvent être utilisés pour prévenir ou retarder l'apparition ou la réapparition des conditions pathologiques ou pour traiter ces conditions pathologiques.

5 Les produits selon l'invention peuvent être administrés à un malade selon différentes formes adaptées à la voie d'administration choisie qui, de préférence, est la voie parentérale. L'administration par voie parentérale comprend les administrations intraveineuse, intrapéritonéale, intramusculaire ou sous-cutanée. Plus particulièrement préférée est l'administration intrapéritonéale ou intraveineuse.

10 La présente invention comprend également les compositions pharmaceutiques qui contiennent au moins un produit de formule générale (Ia) en une quantité suffisante adaptée à l'emploi en thérapeutique humaine ou vétérinaire. Les compositions peuvent être préparées selon les méthodes habituelles en utilisant un ou plusieurs adjuvants, supports ou excipients pharmaceutiquement acceptables. Les supports convenables incluent les diluants, les milieux aqueux stériles et divers solvants non toxiques. De préférence les compositions se présentent sous forme de solutions ou de suspensions aqueuses, de solutions injectables qui peuvent contenir des agents émulsifiants, des colorants, des préservatifs ou des stabilisants.

15 Le choix des adjuvants ou excipients peut être déterminé par la solubilité et les propriétés chimiques du produit, le mode particulier d'administration et les bonnes pratiques pharmaceutiques.

20 Pour l'administration parentérale, on utilise des solutions ou des suspensions stériles aqueuses ou non aqueuses. Pour la préparation de solutions ou de suspensions non aqueuses peuvent être utilisés des huiles végétales naturelles telle que l'huile d'olive, l'huile de sésame ou l'huile de paraffine ou les esters organiques injectables tel que l'oléate d'éthyle. Les solutions stériles aqueuses peuvent être constituées d'une solution d'un sel pharmaceutiquement acceptable en solution dans de l'eau. Les solutions aqueuses conviennent pour l'administration intraveineuse dans la mesure où le pH est convenablement ajusté et où l'isotonicité est réalisée, par exemple, par une quantité suffisante de chlorure de sodium ou de glucose. La stérélisation peut être réalisée par chauffage ou par tout autre moyen qui n'altère pas la composition.

30 Il est bien entendu que tous les produits entrant dans les compositions selon l'invention doivent être purs et non toxiques pour les quantités utilisées.

35 Les compositions peuvent contenir au moins 0,01 % de produit thérapeutiquement actif. La quantité de produit actif dans une composition est telle qu'une posologie convenable puisse être prescrite. De préférence, les compositions sont

préparées de telle façon qu'une dose unitaire contienne de 0,01 à 1000 mg environ de produit actif pour l'administration par voie parentérale.

Le traitement thérapeutique peut être effectué concurremment avec d'autres traitements thérapeutiques incluant des médicaments antinéoplastiques, des anticorps  
5 monoclonaux, des thérapies immunologiques ou des radiothérapies ou des modificateurs des réponses biologiques. Les modificateurs des réponses incluent, de manière non limitative, les lymphokines et les cytokines telles que les interleukines, les interférons ( $\alpha$ ,  $\beta$  ou  $\delta$ ) et le TNF. D'autres agents chimiothérapeutiques utiles dans le traitement des désordres dus à la prolifération anormale des cellules incluent, de  
10 manière non limitative, les agents alkylants tels que les moutardes à l'azote comme la mechlorethamine, le cyclophosphamide, le melphalan et le chlorambucil, des sulfonates d'alkyle comme le busulfan, les nitrosourées comme la carmustine, la lomusine, la sémustine et la streptozocine, les triazènes comme la dacarbazine, les antimétabolites comme les analogues de l'acide folique tel que le méthotrexate, les  
15 analogues de pyrimidine comme le fluorouracil et la cytarabine, des analogues de purines comme la mercaptopurine et la thioguanine, des produits naturels tels que les alcaloïdes de vinca comme la vinblastine, la vincristine et la vendésine, des épipodophyllotoxines comme l'étoposide et le teniposide, des antibiotiques comme la dactinomycine, la daunorubicine, la doxorubicine, la bléomycine, la plicamycine et  
20 la mitomycine, des enzymes comme la L-asparaginase, des agents divers comme les complexes de coordination du platine tel que le cisplatine, les urées substituées tel que l'hydroxyurée, les dérivés de méthylhydrazine comme la procarbazine, les supprimeurs adrénocorticoïques comme le mitotane et l'aminoglutéthymide, les hormones et les antagonistes comme les adrénocorticoïdes comme la  
25 prednisone, les progestines comme le caproate d'hydroxyprogestérone, l'acétate de méthoxyprogestérone et l'acétate de megestrol, les oestrogènes comme le diéthylstilbestrol et l'éthynylestradiol, les antioestrogène comme le tamoxifène, les androgènes comme le propionate de testostérone et la fluoxymesterone.

Les doses utilisées pour mettre en oeuvre les méthodes selon l'invention  
30 sont celles qui permettent un traitement prophylactique ou un maximum de réponse thérapeutique. Les doses varient selon la forme d'administration, le produit particulier sélectionné et les caractéristiques propres du sujet à traiter. En général, les doses sont celles qui sont thérapeutiquement efficaces pour le traitement des désordres dus à une prolifération cellulaire anormale. Les produits selon l'invention peuvent être  
35 administrés aussi souvent que nécessaire pour obtenir l'effet thérapeutique désiré.



Certains malades peuvent répondre rapidement à des doses relativement fortes ou faibles puis avoir besoin de doses d'entretien faibles ou nulles. Généralement, de faibles doses seront utilisées au début du traitement et, si nécessaire, des doses de plus en plus fortes seront administrées jusqu'à l'obtention d'un effet optimum. Pour d'autres malades il peut être nécessaire d'administrer des doses d'entretien 1 à 8 fois par jour, de préférence 1 à 4 fois, selon les besoins physiologiques du malade considéré. Il est aussi possible que pour certains malades il soit nécessaire de n'utiliser qu'une à deux administrations journalières.

Chez l'homme, les doses sont généralement comprises entre 0,01 et 200 mg/kg. Par voie intrapéritonéale, les doses seront en général comprises entre 0,1 et 100 mg/kg et, de préférence entre 0,5 et 50 mg/kg et, encore plus spécifiquement entre 1 et 10 mg/kg. Par voie intraveineuse, les doses sont généralement comprises entre 0,1 et 50 mg/kg et, de préférence entre 0,1 et 5 mg/kg et, encore plus spécifiquement entre 1 et 2 mg/kg. Il est entendu que, pour choisir le dosage le plus approprié, devront être pris en compte la voie d'administration, le poids du malade, son état de santé général, son âge et tous les facteurs qui peuvent influencer sur l'efficacité du traitement.

L'exemple suivant illustre une composition selon l'invention.

#### EXEMPLE

On dissout 40 mg du produit obtenu à l'exemple 1 dans 1 cm<sup>3</sup> d'Emulphor EL 620 et 1 cm<sup>3</sup> d'éthanol puis la solution est diluée par addition de 18 cm<sup>3</sup> de sérum physiologique.

La composition est administrée par introduction dans une perfusion d'un soluté physiologique pendant 1 heure.



contenant 1 à 4 atomes de carbone, et étant entendu que, lorsque Ar représente un radical phényle non substitué, R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, R ne peut pas représenter un radical éthyle ou tert-butyle, et étant entendu que, lorsque Ar représente un radical aryle substitué, R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, R ne peut pas représenter un radical tert-butyle.

2 - Nouveaux dérivés du taxane selon la revendication 1 caractérisé en ce que Ar représente un radical phényle ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, arylalcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroyl-amino, alcoxycarbonylamino, amino, alkylamino, dialkylamino, carboxy, alcoxy-carbonyle, carbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro et trifluorométhyle, étant entendu que les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone, que les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 3 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyles.

3 - Nouveaux dérivés du taxane selon la revendication 1 caractérisé en ce que Ar représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcoxy, amino, alcoylamino, dialcoylamino, acylamino, alcoxycarbonylamino et trifluorométhyle.

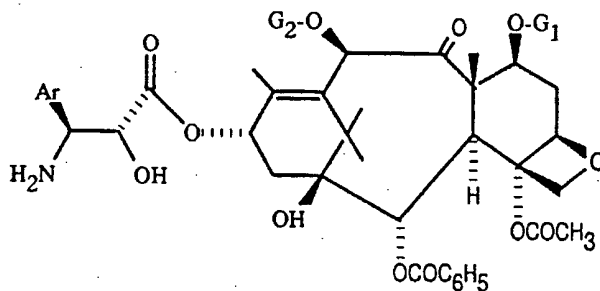
4 - Nouveaux dérivés du taxane selon la revendication 1 caractérisé en ce que Ar représente un radical phényle éventuellement substitué par un atome de chlore ou de fluor, ou par un radical alcoyle (méthyle), alcoxy (méthoxy), dialcoylamino (diméthylamino), acylamino (acétylamino) ou alcoxycarbonylamino (tert-butoxycarbonylamino).

5 - Procédé de préparation d'un nouveau dérivé du taxane selon l'une des revendications 1 à 4 caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé réactif de formule générale :

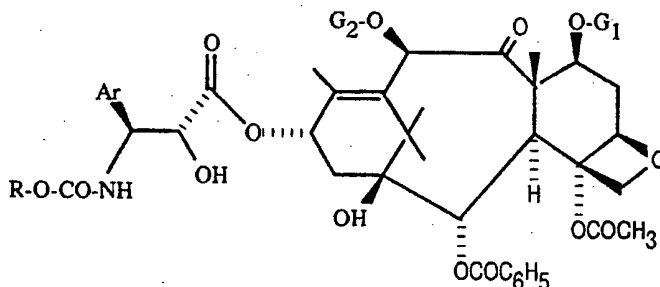


dans laquelle R est défini comme dans la revendication 1 et X représente un atome d'halogène (fluor, chlore) ou un reste -O-R, -O-CO-OR, -O-Ph, dans lequel Ph

représente un radical phényle substitué par un radical électro-attracteur, ou un reste tétrachloro-1,2,2,2 éthoxy sur un dérivé de la baccatine III ou de la désacétyl-10 baccatine III de formule générale :



- 5 dans laquelle Ar est défini comme dans l'une des revendications 1 à 4, G<sub>1</sub> représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy tel qu'un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle ou trialkylsilyle, dialkylarylsilylyle, alkyl diarylsilyle ou triarylsilyle dans lequel chaque partie alkyle contient 1 à 4 atomes de carbone et chaque partie aryle représente de préférence un radical phényle et G<sub>2</sub> représente un
- 10 radical acétyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy tel qu'un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle, pour donner un produit de formule générale :



dans laquelle Ar, R, G<sub>1</sub> et G<sub>2</sub> sont définis comme précédemment, puis remplace les groupements G<sub>1</sub> et G<sub>2</sub> par des atomes d'hydrogène.

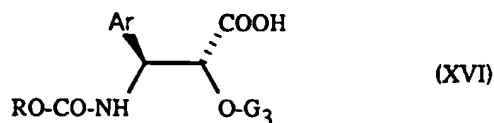
- 15 6 - Procédé selon la revendication 5 caractérisé en ce que l'action du dérivé réactif de formule générale (II) dans laquelle X représente un atome d'halogène ou un radical -O-R ou -O-CO-OR sur le dérivé de la baccatine III ou de la désacétyl-10 baccatine III de formule générale (III) est effectuée dans un solvant organique tel qu'un ester comme l'acétate d'éthyle en présence d'une base minérale ou organique
- 20 telle que le bicarbonate de sodium à une température comprise entre 0 et 50°C, de préférence voisine de 20°C.

7 - Procédé selon la revendication 5 caractérisé en ce que l'action du dérivé réactif de formule générale (II) dans laquelle X représente un radical -O-Ph est effectuée dans un solvant organique choisi parmi les éthers, les nitriles, les amides et les hydrocarbures aliphatiques halogénés à une température comprise entre 50 et 100°C.

8 - Procédé selon la revendication 5 caractérisé en ce que l'action du dérivé réactif de formule générale (II) dans laquelle X représente un reste trichloro-1,2,2,2 éthoxy est effectuée dans un solvant organique choisi parmi les éthers, les nitriles, les amides et les amines aromatiques à une température voisine de 0°C.

9 - Procédé selon la revendication 5 caractérisé en ce que le remplacement des groupements protecteurs G<sub>1</sub> et G<sub>2</sub> du produit de formule générale (IV) par des atomes d'hydrogène est effectué par traitement par le zinc en présence d'acide acétique à une température comprise entre 30 et 60°C ou au moyen d'un acide minéral ou organique tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide acétique en solution dans un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone en présence de zinc lorsque G<sub>1</sub>et/ou G<sub>2</sub> représentent un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle ou par traitement en milieu acide lorsque G<sub>1</sub>et/ou G<sub>2</sub> représentent un radical silylé.

10 - Procédé de préparation d'un nouveau dérivé du taxane selon l'une des revendications 1 à 4 caractérisé en ce que l'on fait agir un acide de formule générale :



dans laquelle Ar est défini comme dans l'une des revendications 1 à 4, R est défini comme dans la revendication 1 et G<sub>3</sub> représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy tel qu'un radical méthoxyméthyle, (éthoxy-1) éthyle, benzyloxy-méthyle, (β-triméthylsilyléthoxy) méthyle, tétrahydropyrannyle, trichloro-2,2,2 éthoxyméthyle ou trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle, éventuellement sous forme d'anhydride, sur un dérivé du taxane de formule générale (VII), puis remplace les groupements protecteurs G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub> et G<sub>3</sub> par des atomes d'hydrogène.

11 - Procédé selon la revendication 10 caractérisé en ce que l'estérification est effectuée en présence d'un agent de condensation tel qu'un carbodiimide comme le dicyclohexylcarbodiimide ou un carbonate réactif comme le pyridyl-2 carbonate et

d'un agent d'activation tel qu'une aminopyridine comme la diméthylamino-4 pyridine ou la pyrrolidino-4 pyridine en opérant dans un solvant organique tel qu'un hydrocarbure aromatique (benzène, toluène, xylènes, éthylbenzène, isopropylbenzène, chlorobenzène), un éther (tétrahydrofuranne), un nitrile (acétonitrile), un ester (acétate d'éthyle) à une température comprise entre 0 et 90°C.

12 - Procédé selon la revendication 10 caractérisé en ce que le remplacement des groupements protecteurs  $G_1$ ,  $G_2$  et  $G_3$  par des atomes d'hydrogène est effectué par traitement par le zinc en présence d'acide acétique à une température comprise entre 30° et 60°C ou au moyen d'un acide minéral ou organique tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide acétique en solution dans un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone en présence de zinc lorsque l'un des groupements protecteurs représente un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle ou par traitement en milieu acide lorsque l'un des groupements protecteurs représente un radical silylé.

13 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient une quantité suffisante d'au moins un dérivé selon l'une des revendications 1 à 4 à l'état pur ou en association avec un ou plusieurs produits pharmaceutiquement acceptables qu'ils soient inertes ou physiologiquement actifs.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/FR 93/00112

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
Int.Cl.5 C07D305/14; A61K31/335		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Int.Cl.5 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Vol. 34, No. 3, March 1991 pages 992 - 998 F. GUERITTE-VOEGELEIN ET AL. 'Relationships between the structure of taxol analogues and their antimitotic activity' * compounds 13a,13b,16a,16b*	1,12
A	COMPTES RENDUS DE L'ACADEMIE DES SCIENCES:SERIE II, Vol. 299, No. 15, 21 November 1984, pages 1039 - 1043 V.SENLIH ET AL. 'Hémisynthèse de nouveaux analogues du taxol. Etude de leur interaction avec la tubuline' *compounds 18,19*	1,12
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
29 March 1993 (29.03.93)		15 April 1993 (15.04.93)
Name and mailing address of the ISA/		Authorized officer
EUROPEAN PATENT OFFICE		
Facsimile No.		Telephone No.

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 93/00112

<b>I. CLASSEMENT DE L'INVENTION</b> (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) <sup>7</sup>		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span>CIB 5 C07D305/14;</span> <span>A61K31/335</span> </div>		
<b>II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b>		
Documentation minimale consultée <sup>8</sup>		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB 5	C07D	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté <sup>9</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b> <sup>10</sup>		
Catégorie <sup>o</sup>	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, <sup>12</sup> des passages pertinents <sup>13</sup>	No. des revendications visées <sup>14</sup>
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 34, no. 3, Mars 1991, pages 992 - 998 F. GUÉRITTE-VOEGELEIN ET AL. 'Relationships between the structure of taxol analogues and their antimitotic activity' * composés 13a,13b,16a,16b * -----	1,12
A	COMPTES RENDUS DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES : SÉRIE II, vol. 299, no. 15, 21 Novembre 1984, pages 1039 - 1043 V. SÉNILH ET AL. 'Hémisynthèse de nouveaux analogues du taxol. Étude de leur interaction avec la tubuline' * composés 18,19 * -----	1,12
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><sup>o</sup> Catégories spéciales de documents cités:<sup>11</sup></p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" document antérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>"A" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
29 MARS 1993		15. 04. 93
Administration chargée de la recherche internationale		Signature du fonctionnaire autorisé
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS		RUSSELL F. ENGLISH